

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

エンドセリン受容体拮抗薬

アンブリセentan錠2.5mg「サワイ」

AMBRISENTAN Tablets [SAWAI]

アンブリセentan錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品* ※注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中アンブリセentan2.5mg含有
一般名	和名：アンブリセentan(JAN) 洋名：Ambrisentan(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年8月16日 薬価基準収載年月日：2021年12月10日 販売開始年月日：2021年12月10日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2021年8月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。

IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	24
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	24
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	24
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	24
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	26
1. 販売名	3	8. 副作用	26
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	27
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	27
5. 化学名(命名法)又は本質	3	12. その他の注意	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	29
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	29
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	30
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	30
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	30
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	5. 患者向け資材	30
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	30
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	30
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	30
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	31
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	31
9. 溶出性	9	11. 再審査期間	31
10. 容器・包装	10	12. 投薬期間制限に関する情報	31
11. 別途提供される資材類	11	13. 各種コード	31
12. その他	11	14. 保険給付上の注意	31
V. 治療に関する項目	12	XI. 文献	32
1. 効能又は効果	12	1. 引用文献	32
2. 効能又は効果に関連する注意	12	2. その他の参考文献	33
3. 用法及び用量	12	XII. 参考資料	34
4. 用法及び用量に関連する注意	12	1. 主な外国での発売状況	34
5. 臨床成績	13	2. 海外における臨床支援情報	34
VI. 薬効薬理に関する項目	17	XIII. 備考	35
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報	35
2. 薬理作用	17	2. その他の関連資料	36
VII. 薬物動態に関する項目	18		
1. 血中濃度の推移	18		
2. 薬物速度論的パラメータ	21		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	21		
4. 吸収	21		
5. 分布	22		
6. 代謝	22		
7. 排泄	23		
8. トランスポーターに関する情報	23		
9. 透析等による除去率	23		
10. 特定の背景を有する患者	23		
11. その他	23		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アンブリセentan錠2.5mg「サワイ」は、アンブリセentanを含有するエンドセリン受容体拮抗薬である。

本剤は、後発医薬品として、沢井製薬株式会社、共創未来ファーマ株式会社の計2社が共同開発を実施した。下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施のうえ、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2021年8月
上市	2021年12月

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は、「肺動脈性肺高血圧症」の効能・効果を有する。(V. -1. 参照)
- 2) アンブリセentanはエンドセリン(ET)受容体のうちET_A受容体に高親和性、ET_B受容体には低親和性を示す選択的ET_A受容体拮抗薬である。(VI. -2. 参照)
- 3) 重大な副作用として、貧血、体液貯留、心不全、間質性肺炎が報告されている。(VIII. -8. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 錠剤に成分名、含量を両面ストレート印字している。
- 2) PTPシートに1錠単位で成分名と含量を記載している(両面)。
- 3) PTPシートに1錠単位でGS1コードを記載している(裏面)。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

1) 承認条件

該当しない

2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

- 6. RMPの概要
該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

アンブリセンタン錠2.5mg「サワイ」

2) 洋名

AMBRISENTAN Tablets [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

アンブリセンタン(JAN)

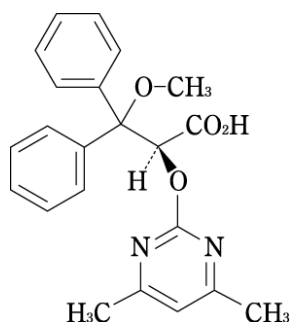
2) 洋名(命名法)

Ambrisentan(JAN、INN)

3) ステム(stem)

-entan : エンドセリン受容体拮抗薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₂H₂₂N₂O₄

分子量 : 378.42

5. 化学名(命名法)又は本質

(2*S*)-2-[(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)oxy]-3-methoxy-3,3-diphenylpropanoic acid (IUPAC)

II. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………
- 1) 外観・性状
白色の結晶性の粉末である。
- 2) 溶解性
メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。
- 3) 吸湿性
水分：1.0%以下(0.5g、電量滴定法)
- 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当資料なし
- 5) 酸塩基解離定数
pKa：4.0¹⁾
- 6) 分配係数
1.20(1-オクタノール/水系)¹⁾
- 7) その他の主な示性値
該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………
該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………
- <確認試験法>
 赤外吸収スペクトル測定法
- <定量法>
 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

2) 製剤の外観及び性状

品名	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
アンブリセンタン錠 2.5mg「サワイ」	 7.1	 約147	 3.7	白色

3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：アンブリセンタン 2.5 サワイ

4) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分 [1錠中]	アンブリセンタン 2.5mg
添加剤	カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、乳糖、ヒプロメロース、マクロゴール6000

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性
1) 加速試験²⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/紙箱
ロット番号	①750T1S3409、②750T1S3410、③750T1S3411

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験³⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

IV. 製剤に関する項目

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
750T1S3409	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		溶出試験	定量試験*
		N	kgf		
イニシャル	(a)	104.4	10.6	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 104.4	変化なし 10.6	変化なし	変化なし 100.7
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 74.8	変化なし 7.6	変化なし	変化なし 100.5
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし 94.8	変化なし 9.7	変化なし	変化なし 100.8
光(120万lx・hr、 200W・hr/m ²)	変化なし	変化なし 94.2	変化なし 9.6	変化なし	変化なし 99.8

※: イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a): 白色のフィルムコーティング錠

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

参考文献

(社)日本病院薬剤師会 “錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申), 平成11年8月20日” 西岡豊他. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報. 改訂6版, 医薬ジャーナル社, 2009, p441-444

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

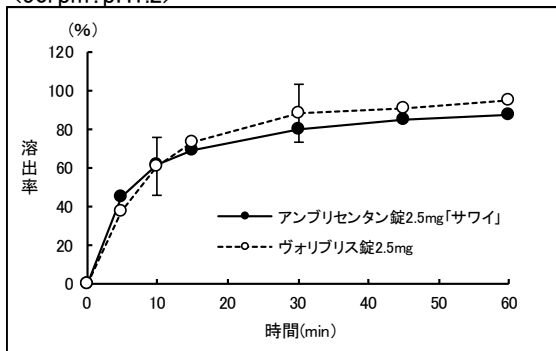
9. 溶出性

<溶出挙動における同等性及び類似性>⁴⁾

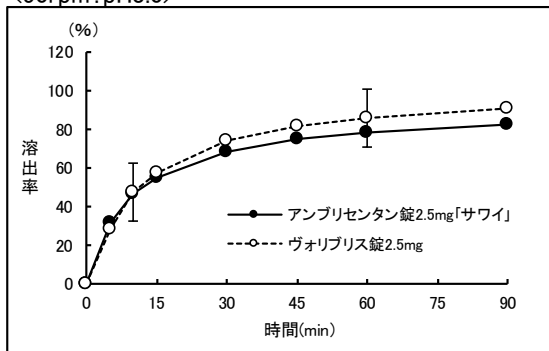
目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH3.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水、 100rpm : pH3.0
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	アンプリセンタン錠2.5mg「サワイ」(ロット番号 : 750T1S3409)
	標準製剤	ヴォリブリス錠2.5mg(ロット番号 : LS5R)
結果	<p><50rpm : pH1.2> 標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH3.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (10分) 及び85% (60分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p><50rpm : 水> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p><100rpm : pH3.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (5分) 及び85% (45分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p>	
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。	

IV. 製剤に関する項目

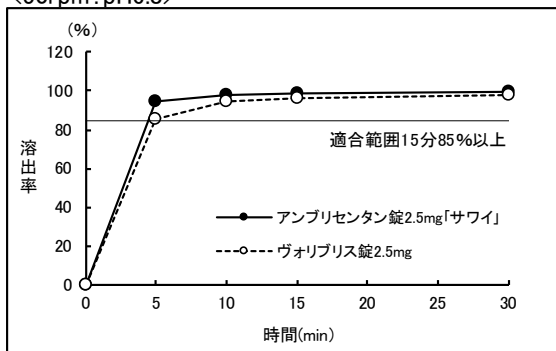
<50rpm:pH1.2>



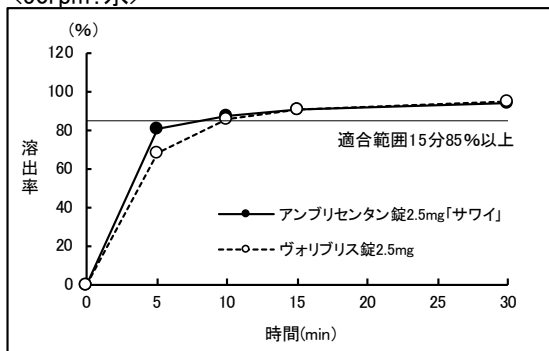
<50rpm:pH3.0>



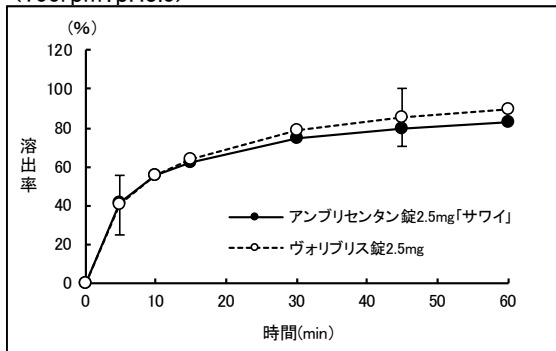
<50rpm:pH6.8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH3.0>



([] : 判定基準の適合範囲)

10. 容器・包装

1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

2) 包装

22. 包装

PTP : 60錠 (10錠 × 6)

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

[ピロー]ポリエチレンフィルム

11. 別途提供される資材類
該当しない

12. その他
該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
肺動脈性肺高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 WHO機能分類クラスIVの患者における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
5.3 肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、成人にはアンブリセンタンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量する。

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
シクロスポリンと併用する場合には、本剤は成人1日1回5mgを上限として投与すること。[10.2、16.7.4参照]

5. 臨床成績

アンブリセンタン製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

試験名	対象	投与量および投与期間
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人)	PAH患者(25例)	1日1回5mgを12週間投与後、1日1回5～10mgを12週間投与
国内第Ⅲ相試験(成人)	PAH患者	5～10mgを投与 平均投与期間：139週間、最長投与期間：164週間
海外第Ⅱ相試験(成人)	PAH患者	アンブリセンタン1mg ^{注)} 、2.5mg ^{注)} 、5mg又は10mgを1日1回12週間盲検下で投与後、12週間非盲検下で投与
海外第Ⅱ相試験(成人)	過去にアンブリセンタン以外のERAの投与を中止したPAH患者	—
海外第Ⅲ相試験(成人)	PAH患者	2.5mg ^{注)} 、5mg又は10mgを12週間盲検下で投与
海外第Ⅲ相試験(成人)	PAH患者	2.5mg ^{注)} 、5mg又は10mgを12週間盲検下で投与
海外第Ⅱ相試験(成人)	用量設定の第Ⅱ相試験に参加したPAH患者	長期投与試験

注)本剤の成人承認用量は1日1回5mg、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量である。

2) 臨床薬理試験

該当資料なし

3) 用量反応探索試験

17.1.3 海外第Ⅱ相試験(成人)

PAH患者を対象に、アンブリセンタン1mg^{注)}、2.5mg^{注)}、5mg又は10mgを1日1回12週間盲検下で投与後^{注)}、12週間非盲検下でアンブリセンタンを投与した用量設定の第Ⅱ相試験を実施した結果、6MWD(主要評価項目)、BDI、WHO機能分類、被験者の概括評価(QOL)及び血行動態の改善が認められた⁵⁾。

副作用発現頻度は、アンブリセンタン併合群(1mg、2.5mg、5mg、10mg)^{注)}で59.4%(38/64例)であった。主な副作用は、鼻閉20.3%(13/64例)、末梢性浮腫15.6%(10/64例)、頭痛14.1%(9/64例)、悪心、潮紅、ALT増加各10.9%(各7/64例)などであった⁶⁾。

注)本剤の成人承認用量は1日1回5mg、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量である。

V. 治療に関する項目

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人)

PAH患者を対象としたオープンラベル、非対照、用量漸増試験において、アンブリセentan 5 mgを1日1回12週間、その後用量調節期間としてアンブリセentan 5～10mgを12週間投与した結果、投与12週時及び24週時の6分間歩行距離(6 MWD：主要評価項目)、ボルグ呼吸困難指数(BDI)、WHOの肺高血圧症機能分類(WHO機能分類)及び血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド(血漿中BNP)濃度がベースラインから改善し、24週間の投与期間中にPAHの臨床的な増悪を認めた被験者は1例であった(表1)。さらに、投与12週時及び24週時の血行動態の改善も認められた(表2)^{7,8)}。

副作用発現頻度は、80%(20/25例)であった。主な副作用は、頭痛36%(9/25例)、鼻閉20%(5/25例)、ほてり16%(4/25例)、潮紅12%(3/25例)、末梢性浮腫、発疹、血圧低下、浮動性めまい、鼻出血、貧血各8%(各2/25例)であった⁹⁾。

表1 各評価項目のベースラインからの変化(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)

時期	投与12週	投与24週
症例数	25例	25例
6 MWDの変化量, m, 平均値±SD	33.49±43.24	46.82±52.71
BDIの変化量, 平均値±SD	-0.60± 2.16	-0.69± 1.90
WHO機能分類の変化, 症例数(%)		
改善	9 (36)	10 (40)
変化なし	16 (64)	14 (56)
悪化	0	1 (4)
PAHの臨床的な増悪 ^{注1)} を認めた被験者(%)	0	1 (4)
BNPの変化量, ng/L, 平均値±SD	-76.86±160.94	-60.15±248.35

注1) 死亡、肺移植、PAH治療のための入院、心房中隔裂開術、又は他のPAH治療薬追加のための治験中止を臨床的な増悪と定義

表2 血行動態のベースラインからの変化(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)

時期	投与12週	投与24週
症例数(25例)	21例	16例
血行動態の変化, 平均値±SD		
平均肺動脈圧(mPAP), mmHg	-6.29±11.20	-8.69±13.90
平均右房圧(mRAP), mmHg	-1.12± 3.76	-0.69± 3.68
心係数(CI) ^{注1)} , L/min/m ²	0.67± 0.58	0.63± 0.62
肺血管抵抗(PVR), mmHg/L/min	-7.26± 7.43	-8.35± 7.64

注1) 心係数は投与12週：20例、投与24週：15例

17.1.4 海外第Ⅱ相試験(成人)

血清アミノトランスフェラーゼ異常のため、過去にアンブリセentan以外のERA(ボセンタン、sitaxentan又は両剤)の投与を中止したPAH患者を対象とした非盲検の第Ⅱ相試験を実施した。本試験の主目的は、血清アミノトランスフェラーゼ異常のために過去にERAの投与を中止した被験者における血清アミノトランスフェラーゼ異常の発現頻度の評価であったが、有効性の評価項目のデータも得られている。本試験で投与12週後に基準値上限の3倍を超える血清アミノトランスフェラーゼ異常が認められた被験者は1例であり、本被験者ではアンブリセentanの投与が一時中断された。また、アンブリセentan投与により6 MWD、BDI、WHO機能分類、QOL(SF-36)の改善が認められた^{10,11)}。副作用発現頻度は、55.6%(20/36例)であった。2例以上に発現した副作用は、頭痛、潮紅各13.9%(各5/36例)、末梢性浮腫11.1%(4/36例)、体液貯留8.3%(3/36例)であった(中間解析結果)⁶⁾。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験(成人)

PAH患者を対象に、アンブリセentan 2.5mg^{注)}、5mg又は10mgを12週間盲検下で投与した同一デザインのプラセボ対照の第Ⅲ相試験を2試験実施して併合解析した結果、アンブリセentan投与群ではプラセボ群に比べて主要評価項目の6MWDの有意な改善が認められた。また、アンブリセentan併合群ではプラセボ群に比べて他の副次評価項目の有意な改善が認められ、血漿中BNP濃度も有意に低下した(表3)。さらに、アンブリセentan併合群ではプラセボ群に比べて副次評価項目であるPAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間が有意に遅延した。

副作用発現頻度は、アンブリセentan併合群(2.5mg、5mg、10mg)^{注)}で39.5%(103/261例)であった。主な副作用は、頭痛9.6%(25/261例)、末梢性浮腫9.2%(24/261例)、鼻閉3.8%(10/261例)であった¹²⁾。

表3 各評価項目のベースラインからの変化(海外第Ⅲ相試験)

投与群	プラセボ	2.5mg	5mg	10mg	併合
症例数	132例	64例	130例	67例	261例
6MWDの変化量, m, 平均値±SD	-9.0± 86.22	22.2± 82.67	35.7± 80.18	43.6± 65.91	34.4± 77.51
BDIの変化量, 平均値±SD	0.40± 2.46	-0.20± 2.17	-0.34± 1.96	-0.88± 1.93	-0.45± 2.01
WHO機能分類の変化, 症例数(%)					
改善	27(20.5)	10(15.6)	28(21.5)	20(29.9)	58(22.2)
変化なし	82(62.1)	51(79.7)	99(76.2)	44(65.7)	194(74.3)
悪化	23(17.4)	3(4.7)	3(2.3)	3(4.5)	9(3.4)
QOL(SF-36の身体機能), 平均値±SD	1.07± 7.64	3.86± 7.14	3.34± 8.30	4.52± 7.16	3.77± 7.73
PAHの臨床的な増悪 ^{注1)} を認めた被験者数(%)	20(15.2)	3(4.7)	6(4.6)	3(4.5)	12(4.6)

注1) 死亡、肺移植、PAH治療のための入院、心房中隔裂開術、他のPAH治療薬追加のための治験中止、又は早期中止基準に該当したための治験中止を臨床的な増悪と定義

注) 本剤の成人承認用量は1日1回5mg、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量である。

(2) 安全性試験

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(成人)

PAH患者を対象にアンブリセentan 5～10mgを投与した多施設共同、オープンラベル、用量漸増、延長試験(平均投与期間:139週間、最長投与期間:164週間)でもアンブリセentanの改善効果(6MWD、WHO機能分類、BDI、BNPの改善)が維持された。本試験期間中にPAHの臨床的な増悪を認めた被験者は1例であった¹³⁾。

副作用発現頻度は、43%(9/21例)であった。主な副作用は、咯血14%(3/21例)、鼻出血、ほてり各10%(各2/21例)であった(中間解析結果)¹⁴⁾。

V. 治療に関する項目

17.1.6 海外第Ⅱ相試験(成人)

用量設定の第Ⅱ相試験に参加したPAH患者は、その後長期投与試験に移行し、継続して有効性の各評価項目を検討した結果、アンブリセンタンの改善効果(6 MWD、WHO機能分類、BDIの改善)は約3年間おおむね維持された。

また、PAH患者の生存期間を評価した結果、アンブリセンタン投与1年後の生存率が93%、投与2年後の生存率が87%、投与3年後の生存率が85%であった。

副作用発現頻度は、アンブリセンタン併合群(1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg)^{注)}で53.7%(29/54例)であった。5%以上に発現した副作用は、鼻閉14.8%(8/54例)、末梢性浮腫、頭痛各7.4%(各4/54例)、浮動性めまい5.6%(3/54例)であった(中間解析結果)¹⁵⁾。

注)本剤の成人承認用量は1日1回5mg、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量である。

5) 患者・病態別試験

該当しない

6) 治療的使用

(1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

(2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エンドセリン受容体拮抗作用：ボセンタン水和物、マシテンタン¹⁶⁾

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

アンブリセentanの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

アンブリセentanはエンドセリン(ET)受容体のうちET_A受容体に高親和性、ET_B受容体には低親和性(ET_A受容体に比べて1/4000以下の親和性)を示す選択的ET_A受容体拮抗薬である。PAH患者において血漿中ET-1濃度は高く、右心房圧や病態の程度と相関することなどから、ET-1がPAHの発症及び進展に重要であると考えられている。アンブリセentanは、肺血管ET_A受容体阻害作用を介して内因性のET-1による肺血管平滑筋の収縮及び増殖を抑制し、PAHの症状を改善すると考えられる^{17,18)}。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 肺高血圧症モデルにおける作用

モノクロタリン誘発肺高血圧症モデルラットにおいて、4週間の反復経口投与により肺高血圧症の症状(右心室収縮期圧の上昇、右心肥大及び肺血管中膜肥厚)をそれぞれ有意に抑制した¹⁹⁾。

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

アンブリセンタン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にアンブリセンタン2.5mg^{注)}、5mg又は10mgを単回経口投与した時、アンブリセンタンは速やかに吸収され、投与後2～2.5時間(中央値)に最高血漿中濃度(Cmax)に達した。Cmax及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は用量の増加にほぼ比例して増加した。消失半減期($t_{1/2}$)は約10～19時間であった²⁰⁾。

表1 空腹時単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量(例数)	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
2.5mg ^{注)} (11例)	178.7±32.05	2.5(1.0-4.0)	1438.8± 372.60	10.0± 3.62
5mg (11例)	362.0±42.53	2.0(1.0-4.0)	2944.5± 608.55	13.6± 4.83
10mg (12例)	766.8±90.68	2.0(1.0-4.0)	6894.1±1612.50	18.8±10.98

平均値±標準偏差、tmaxは中央値(範囲)

注)本剤の成人承認用量は1日1回5mg、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量である。

16.1.2 反復投与

成人肺動脈性肺高血圧症(PAH)患者にアンブリセンタン5mgを1日1回12週間反復経口投与した時、投与後4時間にCmaxに達し、 $t_{1/2}$ は11時間であった。定常状態におけるAUC₀₋₂₄は8337.4ng・h/mL、Cmaxは674.3ng/mLであった。

また、アンブリセンタン5mg及び10mgを投与した時の定常状態時における投与前及び投与後2～4時間の血漿中アンブリセンタン濃度は表2のとおりであった²¹⁾。

表2 成人PAH患者にアンブリセンタン5mg及び10mg投与時の血漿中アンブリセンタン濃度(定常状態)

投与群(症例数)	血漿中アンブリセンタン濃度 (ng/mL)：投与前	血漿中アンブリセンタン濃度 (ng/mL)：投与2～4時間後
5mg (28例)	147.8±157.2	635.2±260.7
10mg (17例)	263.3±265.5	1083.2±318.9

平均値±標準偏差

<生物学的同等性試験>^{22, 23)}

目的

アンブリセンタン錠2.5mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、アンブリセンタン錠2.5mg「サワイ」と標準製剤を2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1錠(アンブリセンタンとして2.5mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中アンブリセンタン濃度を測定する。

VII. 薬物動態に関する項目

採血時点	0、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、10、12、24、48hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	アンブリセンタン錠2.5mg「サワイ」(ロット番号:750T1S3409)
標準製剤	ヴォリブリス錠2.5mg(ロット番号:LS5R)

評価

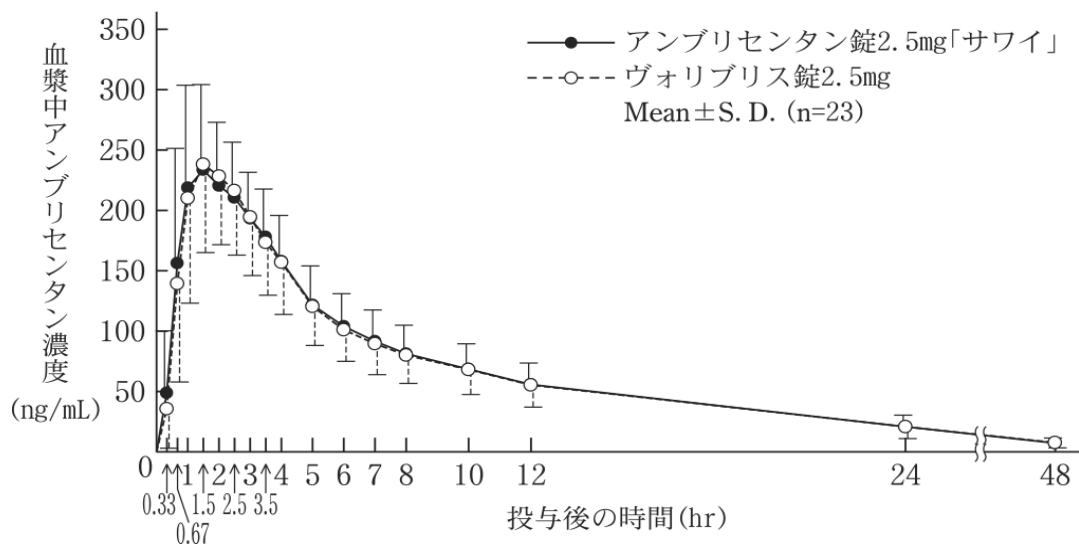
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUCtおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)
アンブリセンタン錠 2.5mg「サワイ」	273.2±49.8	1.8±0.8	11.6±2.2	2218±582
ヴォリブリス錠2.5mg	280.7±30.4	1.7±0.8	11.7±1.9	2204±586

(Mean±S.D., n=23)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-48hr}	$\log(1.01)$	$\log(0.99) \sim \log(1.03)$
Cmax	$\log(0.96)$	$\log(0.91) \sim \log(1.02)$

血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

得られた薬物動態パラメータ (AUCt、Cmax)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

3) 中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4) 食事・併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

16.7.1 代謝酵素に及ぼす影響

非臨床試験において、アンブリセンタンは第Ⅰ及びⅡ相代謝酵素を阻害・誘導しなかったことから、アンブリセンタンがこれらの代謝酵素で代謝される薬剤の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる²⁴⁾。

16.7.2 薬剤トランスポーターに及ぼす影響

アンブリセンタンは*in vitro*でP-糖蛋白質及びorganic anion transporting polypeptide (OATP)の基質である。また、アンブリセンタンは*in vitro*でOATP1B1、OATP1B3及びsodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP)を阻害し、IC₅₀はそれぞれ47、45及び約100 μMであった。アンブリセンタンは*in vitro*でP-糖蛋白質、bile salt export pump (BSEP)、breast cancer resistance protein (BCRP)及びmulti-drug resistance protein-2 (MRP2)を阻害しなかった^{25, 26)}。

16.7.3 CYP3A4に対する誘導の検討

健康成人を対象にアンブリセンタンがCYP3A4を誘導する可能性について尿中6 β-ヒドロキシコルチゾール濃度を指標として検討した結果、アンブリセンタンはCYP3A4を誘導しなかった²⁷⁾ (外国人データ)。

16.7.4 シクロスポリン

健康成人男女に、アンブリセンタン5 mg反復投与時にシクロスポリン100～150mgを併用した結果、定常状態におけるアンブリセンタンのAUCは約2倍となった。シクロスポリン100～150mgを反復投与時にアンブリセンタン5 mgを併用した結果、アンブリセンタンは定常状態におけるシクロスポリンの薬物動態に影響を与えなかった²⁸⁾ (外国人データ)。
[7.、10.2参照]

16.7.5 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)

健康成人男性に、ケトコナゾール400mg反復投与時にアンブリセンタン10mgを併用した結果、アンブリセンタンのC_{max}及びAUCは非併用時に比べ、それぞれ約20%及び35%増加した²⁹⁾ (外国人データ)。

16.7.6 リファンピシン

健康成人男女に、アンブリセンタン10mg反復投与時にリファンピシン600mgを併用した結果、リファンピシン併用初期にはアンブリセンタンのAUCの一過性の増加(約2倍)が認められたが、リファンピシンを8日間併用投与後には、リファンピシンはアンブリセンタンの薬物動態に影響を与えなかった³⁰⁾ (外国人データ)。

16.7.7 経口避妊薬(エチニルエストラジオール35 μg及びノルエチステロン1 mg含有)

健康成人女性に、アンブリセンタン10mg反復投与時に経口避妊薬を併用した結果、アンブリセンタンはエチニルエストラジオール及びノルエチステロンの薬物動態に影響を与えなかった³¹⁾ (外国人データ)。

16.7.8 ジゴキシシン

健康成人男性に、アンブリセンタン10mg反復投与時にジゴキシシン0.5mgを併用した結果、アンブリセンタンはジゴキシシンの薬物動態に影響を与えなかった³²⁾ (外国人データ)。

16.7.9 オメプラゾール

オメプラゾールによる血漿中未変化体濃度及び薬物動態に与える影響を評価するため、PAH患者での長期第Ⅲ相試験における薬物動態データを用いてpost-hoc解析を行ったところ、オメプラゾール併用投与群と非併用投与群で差は認められなかった³³⁾ (外国人データ)。

16.7.10 その他の薬剤

健康成人男女に、アンブリセンタン10mgとシルデナフィル20mg、タダラフィル40mg、又はワルファリン25mgを併用した結果、アンブリセンタンの薬物動態に変化は認められなかった。また、アンブリセンタンはシルデナフィル、タダラフィル、ワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった^{34~36)} (外国人データ)。

2. 薬物速度論的パラメータ

1) 解析方法

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) 消失速度定数

該当資料なし

4) クリアランス

該当資料なし

5) 分布容積

該当資料なし

6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

1) 解析方法

該当資料なし

2) パラメータ変動要因

16.1.3 母集団薬物動態解析

健康成人及び成人PAH患者における母集団薬物動態解析の結果から、年齢及び性別はアンブリセンタンの薬物動態に大きな影響を与えなかった³⁷⁾(外国人データ)。

4. 吸収

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性にアンブリセンタン10mgを空腹時又は食後(標準的な朝食)単回経口投与した時、食後投与では空腹時投与と比較し、Cmaxは約17%低下したが、AUC₀₋₄₈、最高血漿中濃度到達時間(tmax)及びt_{1/2}には影響は認められなかった³⁸⁾。

表4 空腹時又は食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量(例数)	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC ₀₋₄₈ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
10mg (12例) 空腹時	766.8 ± 90.68	2.0 (1.0-4.0)	6437.3 ± 1487.68	18.8 ± 10.98
10mg (12例) 食後	637.1 ± 102.65	2.5 (1.5-4.0)	6251.9 ± 1389.96	19.9 ± 11.20

平均値±標準偏差、tmaxは中央値(範囲)

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液—胎盤関門通過性

＜参考＞ラット及びウサギにおいて本剤の催奇形性(ラット及びウサギでは下顎・舌・口蓋の異常、さらにラットでは心室中隔欠損、動脈幹遺残、甲状腺及び胸腺の異常、底蝶形骨過剰骨化、左臍動脈)が認められている。

3) 乳汁への移行性

該当資料なし

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

*In vitro*でのアンブリセタン(0.2~20 μ g/mL)のヒト血漿蛋白結合率は98.8%であった。また、アンブリセタンは主にアルブミンと結合し(96.5%)、一部は α_1 -酸性糖蛋白質と結合した³⁹⁾。

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

16.4 代謝

アンブリセタンは*in vitro*でUDP-グルクロン酸転移酵素のUGT1A9、UGT2B7及びUGT1A3によりグルクロン酸抱合され、その他に、チトクロームP450(CYP)で酸化的に代謝される。CYPによる代謝には主にCYP3A4、一部にCYP2C19及びCYP3A5が関与する⁴⁰⁾。

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人男性を対象に²H及び¹⁴C標識したアンブリセンタンを単回経口投与した時の主要排泄経路は糞中であり、投与量の約40%が未変化体、約21%が4-水酸化体として糞中に排泄された。また、尿中には、投与量の約4%が未変化体、約18%が未変化体のグルクロン酸抱合体及び4-水酸化体のグルクロン酸抱合体として排泄された⁴¹⁾(外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

VIII. -1. -4) 参照

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

腎障害患者におけるアンブリセンタンの薬物動態は検討されていない。

アンブリセンタンの主要排泄経路は糞中であるため、腎障害患者では、アンブリセンタンの血中濃度が上昇する可能性は低い⁴²⁾。

16.6.2 肝障害患者

肝障害患者におけるアンブリセンタンの薬物動態は検討されていない。

アンブリセンタンは、UGT及びCYPで代謝されるため、肝障害患者では、アンブリセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある^{40, 43)}。[9.3.1-9.3.3参照]

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由……………

- 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 重度の肝障害のある患者[9.3.1参照]
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………
V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………
V. -4. 参照

5. 重要な基本的注意とその理由……………

- 8. 重要な基本的注意
- 8.1 エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)の投与時に肝酵素上昇が認められているため、本剤の投与開始前に必ず肝機能検査を実施し、投与中においては必要に応じて定期的に、肝機能検査を実施しモニターすること。本剤投与中に、臨床的に顕著なアミノトランスフェラーゼ(AST、ALT)上昇、肝障害の徴候を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇、又は黄疸が発現した場合には本剤の投与を中止すること。
- 8.2 ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が起こる可能性があり、貧血に至った症例があるため、投与開始前及び投与開始1ヵ月後に血液検査を実施すること。また、その後も定期的に検査を実施することが望ましい。[9.1.1、11.1.1参照]
- 8.3 本剤の投与により急性肺水腫の徴候が見られた場合は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。[9.1.3参照]
- 8.4 特発性肺線維症(IPF)を対象とした海外臨床試験において、本剤投与によりIPFの病態増悪リスクの増加の可能性が示されている。肺の線維化を伴う肺動脈性肺高血圧症の患者に本剤を投与する際は、肺線維症の治療に精通した呼吸器科医に相談するなど、本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。[15.1参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重度の貧血患者

貧血が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.1参照]

9.1.2 間質性肺炎患者

間質性肺炎が増悪することがある。[11.1.4参照]

9.1.3 肺静脈閉塞性疾患を有する患者

本剤を投与しないことが望ましい。心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。[8.3参照]

9.1.4 出血の危険因子を有する患者

出血の危険性に注意すること。国内臨床試験において鼻出血など出血の副作用が認められている。

2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害のある患者

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。

3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害のある患者

投与しないこと。類薬で重篤な肝障害を起こしたとの報告がある。[2.1、16.6.2参照]

9.3.2 中等度の肝障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]

9.3.3 投与開始前のアミノトランスフェラーゼ(AST、ALT)のいずれかが基準値上限の3倍を超える患者

肝機能障害を増悪させるおそれがある。[16.6.2参照]

4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

本剤の投与に際し、妊娠する可能性のある女性には以下について指導し、必要に応じて投与前又は投与期間中に定期的に妊娠検査を行うこと。[9.5参照]

- ・妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性。
- ・本剤の投与開始後は確実な避妊法を用いること。
- ・妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、医師に直ちに連絡すること。

5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギにおいて本剤の催奇形性(ラット及びウサギでは下顎・舌・口蓋の異常、さらにラットでは心室中隔欠損、動脈幹遺残、甲状腺及び胸腺の異常、底蝶形骨過剰骨化、左臍動脈)が認められている。[2.2、9.4参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母動物(ラット)に妊娠15日から分娩後20日まで経口投与した結果、出生児生存率の低下が認められている。

7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下していることが多い。海外臨床試験において、末梢性浮腫の多くは軽度から中等度であったが、高齢者では発現する可能性が高く、重症例が多い傾向が示唆された。

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン [7.、16.7.4参照]	シクロスポリンとの併用により本剤のAUCが約2倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は成人1日1回5mgを上限として投与すること。	詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 貧血(7.6%)

ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少があらわれることがある。[8.2、9.1.1参照]

11.1.2 体液貯留(頻度不明)

異常が認められた場合には本剤に起因するものか、基礎疾患の心不全によるものか原因を確認し、本剤の投与中止、利尿剤の投与などの処置を行うこと。

11.1.3 心不全(1.5%)

体液貯留に関連し、心不全があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺炎(頻度不明)

間質性肺炎が発現又は増悪することがある。咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.2参照]

2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
過敏症		過敏症反応(血管性浮腫、発疹等)	
精神神経系	頭痛	めまい	
循環器	潮紅	動悸、低血圧	
呼吸器	鼻閉 ^{注1)}	鼻出血、喀血、呼吸困難 ^{注2)} 、副鼻腔炎、鼻咽頭炎	
消化器		便秘、悪心、腹痛、嘔吐	
肝臓		トランスアミナーゼ上昇	
全身症状	末梢性浮腫	疲労	無力症
眼			視覚障害(霧視等)、眼窩周囲浮腫
血液		白血球減少	

注1)用量依存的に発現する。

注2)海外の市販後において、本剤投与直後に発現した呼吸困難が報告されている。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
 設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤50mg及び100mg(推奨最高用量の5倍から10倍)を健康成人に単回投与したところ、本剤との関連性が否定できない頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心及び鼻閉が発現した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

12. その他の注意

1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

適応外であるが、海外で実施された特発性肺線維症 (IPF) 患者492例 (うち二次性肺高血圧症患者54例) を対象としたプラセボ対照臨床試験の中間解析の結果、IPFの病態の悪化 (呼吸器系の障害による入院を含む) 又は死亡がプラセボ群と比較して本剤投与群で多くみられ (本剤投与群329例中90例 (27%)、プラセボ群163例中28例 (17%))、試験が中止された。[8.4参照]

2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 ラットでは精細管萎縮、精子形態異常、精子数減少、交尾率及び受胎率の低値が、イヌでも精細管萎縮、空胞化、拡張などが認められている。なお、ヒトの男性生殖能に対する影響は不明である。
- 15.2.2 ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験では高濃度で染色体の構造異常がみられたが、細菌を用いる復帰突然変異試験、ラットを用いる小核試験及び肝不定期DNA合成試験の結果は陰性であった。
- 15.2.3 ラットでは鼻腔の炎症及び鼻甲介骨過形成がみられ、イヌでは炎症のみが認められている。
- 15.2.4 幼若ラットの反復投与毒性試験において、生後7日から生後26日、36日又は62日まで1日1回経口投与した結果、異常呼吸音、無呼吸、低酸素血症及び脳重量の低値が認められている。なお、脳の病理組織学的変化は認められていない。

IX. 非臨床試験に関する項目

アンブリセントンの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験……………
 - 1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
 - 2) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験……………
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
該当資料なし
 - 5) 生殖発生毒性試験
VIII. -6. 及びVIII. -12. 参照
 - 6) 局所刺激性試験
該当資料なし
 - 7) その他の特殊毒性
VIII. -12. 参照

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	処方箋医薬品*
有効成分	該当しない

※ 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

VIII. -6. -4) 及び VIII. -11. 参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ヴォリブリス錠2.5mg

同効薬：エンドセリン受容体拮抗作用

ボセンタン水和物、マシテンタン¹⁶⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2021年8月16日、承認番号：30300AMX00360000

薬価基準収載年月日：2021年12月10日

販売開始年月日：2021年12月10日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査期間
該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報
本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号	レセプト電算処理 システム用コード
アンブリセンタン 錠 2.5mg「サワイ」	2190031F1040	2190031F1040	128822301	622882201

14. 保険給付上の注意
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文 献

1. 引用文献
- 1) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療, 改訂3版, じほう, 2017, p. 473-474.
- 2) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] アンブリセンタン錠2.5mg「サワイ」
- 3) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] アンブリセンタン錠2.5mg「サワイ」
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] アンブリセンタン錠2.5mg「サワイ」
- 5) Galié, N. et al. : J. Am. Coll. Cardiol., 2005 ; 46 : 529-535
- 6) 海外第Ⅱ相試験(有害事象)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.4.2)
- 7) Yoshida, S. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 2011 ; 27 : 1827-1834
- 8) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(有効性)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.5.4.3)
- 9) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(有害事象)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.4.2)
- 10) McGoon, M. D. et al. : Chest, 2009 ; 135 : 122-129
- 11) 海外第Ⅱ相試験(臨床検査)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.5.5.4)
- 12) 海外第Ⅲ相試験(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6)
- 13) Yoshida, S. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 2012 ; 28 : 1069-1076
- 14) 国内第Ⅲ相試験(有害事象)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.4.2)
- 15) 海外第Ⅱ相試験(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6)
- 16) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2021/7/8 アクセス)
- 17) Galié, N. et al. : Cardiovasc. Res., 2004 ; 61 : 227-237
- 18) 作用機序(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 19) Schroll, S. et al. : Scand. J. Clin. Lab. Invest., 2008 ; 68 : 270-276
- 20) 血中濃度(単回投与)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 21) 血中濃度(反復投与)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 22) 鎌谷直之他, 新薬と臨牀, **70**(10), 1265(2021).
- 23) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] アンブリセンタン錠2.5mg「サワイ」
- 24) 薬物相互作用(代謝酵素に及ぼす影響)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.4.5)
- 25) 薬物相互作用(薬剤トランスポーターに及ぼす影響)①(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.4.7)
- 26) 薬物相互作用(薬剤トランスポーターに及ぼす影響)②(ヴォリブリス錠 : 2021年3月23日承認、申請資料概要2.6.4.7)
- 27) 薬物相互作用(CYP3A4に対する誘導の検討)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 28) 薬物相互作用(シクロスポリン)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 29) 薬物相互作用(ケトコナゾール)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 30) 薬物相互作用(リファンピシン)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 31) 薬物相互作用(経口避妊薬)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 32) 薬物相互作用(ジゴキシン)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 33) 薬物相互作用(オメプラゾール)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 34) 薬物相互作用(シルデナフィル)(ヴォリブリス錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)

- 35)薬物相互作用(タダラフィル)(ヴォリブリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 36)薬物相互作用(ワルファリン)(ヴォリブリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 37)血中濃度(母集団薬物動態解析)(ヴォリブリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.3)
- 38)吸収(食事の影響)(ヴォリブリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.1.2)
- 39)分布(ヴォリブリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 40)代謝(ヴォリブリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.4.5)
- 41)排泄(ヴォリブリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 42)腎障害患者(ヴォリブリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.3)
- 43)肝障害患者(ヴォリブリス錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.3)
- 44)沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] アンブリセンタン錠2.5mg「サワイ」
- 45)沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] アンブリセンタン錠2.5mg「サワイ」

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

 2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

1) 粉砕⁴⁴⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

粉砕後の本製剤を下記条件で保存した後、日局通則、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
750T1S3409	室温	25℃/60%RH、遮光、開放シャーレ
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・定量試験	1回

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	定量試験※
イニシャル	白色の粉末	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし 99.9
光(総照度60万lx・hr)	変化なし	変化なし 99.6

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

B) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり	形状変化や色調変化が認められる場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

参考文献

(社)日本病院薬剤師会 “錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日” 西岡豊他. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報. 改訂6版, 医薬ジャーナル社, 2009, p441-444

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁴⁵⁾

目的

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分間放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	750T1S3409
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	5分後	懸濁液となった。
チューブ通過性	通過した。	
チューブ通過液のpH	約6.2	

2. その他の関連資料
該当資料なし

